

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912 — N° 50

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
FIÈVRE RÉCURRENTÉ

RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18-Décembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges DÉTIS

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

NÉ LE 24 OCTOBRE 1887 A SURESNES

MACON

PROTAT FRÈRES, IMPRIMEURS

1911



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912 — N° 50

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
FIÈVRE RÉCURRENTÉ

RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 Décembre 1911

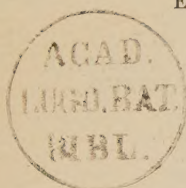
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges DÉTIS

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

NÉ LE 24 OCTOBRE 1887 A SURESNES



MACON

PROTAT FRÈRES, IMPRIMEURS

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. COURMONT..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER,
TRIPPIER, CAZENEUVE, LÉPINE, PIERRET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	MM. PONCET. JABOULAY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	FABRE.
Clinique ophtalmologique.....	ROLLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	NICOLAS.
Clinique des maladies mentales.....	X...
Clinique des maladies des enfants.....	WEILL.
Clinique des maladies des femmes.....	POLLOSSON (A.).
Physique médicale.....	CLUZET.
Chimie médicale et pharmaceutique.....	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL.
Matière médicale et Botanique.....	BEAUVISAGE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	GUIART.
Anatomie.....	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie.....	RENAUT.
Physiologie.....	MORAT.
Pathologie interne.....	COLLET.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	COURMONT (P.)
Anatomie pathologique.....	PAVIOT.
Médecine opératoire.....	POLLOSSON (M.).
Médecine expérimentale et comparée.....	X...
Médecine légale.....	LACASSAGNE.
Hygiène.....	COURMONT (J.).
Thérapeutique.....	PIC.
Pharmacologie.....	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale.....	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN	—
Chirurgie infantile.....	NOVÉ-JOSSERAND,	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Matière médicale.....	MOREAU,	—
Embryologie.....	REGAUD,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN.	—
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD.	—
Clinique infantile.....	MOURIQUAND.	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC.	PATEL.	VORON.	THÉVENOT.
REGAUD.	LÉPINE (J.).	NOGIER.	TAVERNIER.
COMMANDEUR.	LESIEUR.	LATARJET.	CADE.
GAYET.	Étienne MARTIN.	BRETIN.	MOURIQUAND.
NEVEU-LEMAIRE.	LAROYENNE.	LERICHE.	ARLOING (F.).
			GUILLEMARD

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT (P.), *Président*; GUIART (A.), *Assesseur*,
MM. REGAUD et MOURIQUAND, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE
LE DOCTEUR E. DÉTIS

ET

A MA MÈRE

*En témoignage de reconnaissance et de
profonde affection*

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COURMONT

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

*Nous le prions d'agréer nos plus respectueux
remerciements pour le grand honneur qu'il
nous fait aujourd'hui en présidant notre
thèse.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR TOURNADE

Répétiteur à l'École du Service de Santé Militaire.

*A Paris, il nous a rendu faciles et agréables
nos premières études médicales, nous nous
sommes retrouvés à Lyon, où il a bien voulu
s'intéresser encore à nous et nous confier le
sujet de cette thèse. Nous lui en exprimons
toute notre reconnaissance.*

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

L'importance épidémiologique de la fièvre récurrente s'accroît chaque jour avec son domaine géographique. Des cas nouveaux en ont été récemment signalés un peu partout. Cette extension est sans doute plus apparente que réelle, on trouve la maladie plus fréquente parce qu'on sait mieux la dépister : depuis qu'on a pris l'habitude d'examiner au microscope le sang des malades atteints d'accès fébriles, on s'est aperçu que de très nombreux cas étiquetés jusque là paludisme, embarras gastriques, états typhoïdiques, n'étaient pas autre chose que des septicémies spirillaires.

On sait depuis longtemps que le typhus récurrent possède, en Europe, trois foyers endémiques : l'Irlande, d'où il se propage en Écosse, en Angleterre et en Amérique, à la faveur de l'émigration ; la Silésie, d'où il envahit l'Allemagne du Nord, le Danemark et la Norvège ; enfin l'Ukraine et la province d'Odessa, d'où il gagne la Crimée, la Perse et le Caucase.

On en a fréquemment signalé la présence dans l'Afrique du Nord, le long du bassin méditerranéen : Égypte (Griesinger) ; Constantine (Billet) ; Tunis (Lafforgue ¹) ; Alger (Soulié et Gardon) ; Maroc (Hornus). Le Spirochète Duttoni

1. *C. R. Soc. de Biol.*, 1903, p. 1132.

a été découvert simultanément par Ross et Milne dans l'Ouganda, par Patrik Manson, Todd et Dutton au Congo ; il a été étudié par Wellmann dans l'Angola, par Koch, dans l'Afrique orientale allemande.

De nombreux cas de fièvre récurrente ont été observés en Chine, à Sumatra, dans l'Inde, d'où la maladie aurait atteint l'île Maurice et la Réunion. Plus récemment, Yersin l'a étudiée en Indo-Chine (1906). Gaide¹ a montré qu'elle existait à l'état endémique au Tonkin où on la prend volontiers pour une forme anormale du paludisme.

Le nouveau continent lui-même n'en est pas exempt. Robledo² l'a signalée en Colombie, etc. On savait d'ailleurs, même avant la découverte du spirille, que l'affection existait en Amérique.

La fièvre récurrente s'est donc naturellement imposée par sa fréquence à l'attention des épidémiologistes qui se sont efforcés de découvrir les conditions de sa propagation.

D'autre part, la proche parenté de son germe avec celui de la syphilis a donné l'espoir aux bactériologistes que tout progrès acquis dans la biologie du spirille d'Obermeier avancerait d'autant nos connaissances sur le tréponème de Schaudinn ; le même principe a guidé les thérapeutes à la recherche d'un médicament chimique efficace dans l'une et l'autre infections. On s'explique ainsi aisément la faveur dont a joui, ces derniers temps, l'étude de la fièvre récurrente. Toute son histoire s'en est trouvée rajeunie : un point cependant est resté dans l'ombre, bien que d'un intérêt diagnostique incontestable, l'état des réactions san-

1. *Ann. d'hyg. et de méd. colon.*, 1908, n° 1, p. 123.

2. *Ann. de Path. exotique*, 10 mars 1909.

guines. M. le médecin-major Tournade, à qui nous devons l'idée de ce travail, a essayé de combler cette lacune : il a bien voulu nous confier le résultat des recherches hématologiques qu'il a pu faire au laboratoire de bactériologie du corps de débarquement de Casablanca. Mais avant d'aborder l'analyse de ces documents et pour placer cette étude dans son cadre, nous croyons utile de décrire brièvement la fièvre récurrente elle-même et de dresser le bilan des acquisitions récentes sur le spirille, son mode de transmission et la thérapeutique qu'il convient de lui opposer.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE ÉTIOLOGIQUE

I. LE PARASITE. — A. *Caractères morphologiques.*

— Le parasite qui cause la forme européenne du typhus récurrent, le spirille, ou mieux spirochète d'Obermeier, est très anciennement connu. Découvert en 1873 par Obermeier, prosecteur à l'hôpital de la Charité de Berlin, dans le sang des malades, c'est un des premiers agents pathogènes qui aient été étudiés. Le spirochète Duttoni, qui provoque les formes exotiques de la maladie, a été décrit pour la première fois en 1903, presque au même moment, par Ross et par Dutton. Lorsqu'on examine, après coloration à la fuchsine, ou, mieux, au Giemsa, le sang d'un malade atteint de fièvre récurrente, en plein accès fébrile, on rencontre de place en place entre les globules quelques filaments délicats, spiralés, assez souvent groupés deux par deux, et qui sont les parasites recherchés. Leur longueur est au minimum de 8 μ , au maximum de 15 à 16 μ : elle peut sembler plus grande, lorsqu'on rencontre plusieurs individus groupés bout à bout. Chaque spirille possède environ 2 à 3 ondulations distantes de $1/2 \mu$ et larges de 1 μ . — Sur des préparations de sang frais, ils se montrent animés de mouvements rapides ; ils se meuvent d'ailleurs surtout sur place, entre les hématies : leur translation dans le champ du

microscope est lente. Parfois, ils peuvent se recourber pour prendre une forme annulaire.

Il est difficile de pousser plus loin l'étude de la morphologie. Les avis des auteurs diffèrent du tout au tout à son sujet : Koch estime que le spirochète de la fièvre récurrente ne possède ni chromatine ni noyau ; il n'aurait pas davantage de cils. Zettnow admet leur existence. Manson lui attribue un long flagelle à l'une de ses extrémités. Breinl lui décrit un corpusculé central entouré d'une gaine périplastique qui, en se prolongeant aux deux extrémités, formerait deux flagelles. Dutton et Todd lui attribuent au contraire une véritable membrane ondulante : pour eux, le corps du spirochète renfermerait plusieurs amas de chromatine, assez souvent disposés par paire. Martin Mayer, Prowazek pensent que le spirochète observé vivant, dans du sang frais, n'a jamais de cils. Ceux qui ont été décrits résulteraient simplement de la macération des parasites et ne seraient pas autre chose que des artifices de préparation. La forme annulaire serait observée le plus souvent dans le sang du foie, à la fin de l'accès fébrile. D'après Mayer, ce serait une forme de repos ; pour Levaditi et Manouélian, au contraire, ce serait une forme d'involution des spirochètes attaqués par les phagocytes.

B. *Cultures*. — Toutes les tentatives de culture de spirilles pathogènes sur milieux artificiels sont restées jusqu'à présent infructueuses. Norris, Pappenheimer, Borrel et Burnet, en essayant de les ensemercer, ont pu obtenir une multiplication appréciable dans le premier tube, parfois dans le second, mais jamais de véri-

tables cultures en série. Levaditi, en 1906, a réussi à obtenir, par la méthode des sacs de collodion placés dans le péritoine du lapin, des cultures abondantes de *spirochaetes gallinarum* et aussi de *spirochaetes Duttoni*. Ces sacs, préalablement remplis de sérum d'animaux sensibles à l'infection spirillaire (*Macacus rhesus*, par exemple), doivent être chauffés à 70°, puis ensemencés avec quelques gouttes de sang provenant lui-même d'un macaque en pleine spirillose. On les introduit ensuite dans le péritoine d'un lapin. Les spirilles semblent pouvoir s'y reproduire et conservent leur virulence pendant cinq ou six jours, dans la plupart des cas, exceptionnellement plus longtemps.

Les résultats obtenus par Levaditi ont été confirmés par Novy, qui, en utilisant sa méthode, a pu réaliser 20 passages en 68 jours, en conservant aux cultures toute leur virulence. Celles-ci n'ont guère vécu plus de sept jours dans le péritoine du lapin ou du rat. Elles avaient été obtenues dans des sacs remplis de sang non coagulé de rat blanc, animal sensible à l'infection, puis de sang défibriné ou de sérum.

In vitro, en dehors du péritoine, les spirilles ensemencés sur gélose-sang ou sur sang citraté vivaient jusqu'à 40 jours, si on les a recueillis au début d'un accès fébrile, dans le sang d'un animal contaminé. Ils ne vivaient guère plus de quarante-huit heures, si on les a recueillis à la fin d'un accès : il est probable en effet qu'il se forme à ce moment dans l'organisme des substances anti-parasitaires. Les secondes cultures ne réussissent jamais.

On comprend facilement qu'on soit encore mal fixé

sur la biologie d'un parasite aussi difficile à cultiver. On admet cependant qu'il se reproduit par division transversale, comme les bactéries, et non pas par division longitudinale comme les trypanosomes (Levaditi). On ignore s'il possède un cycle sexué.

C. *Inoculation.* — Les spirochètes de la fièvre récurrente ne vivent pas uniquement dans le sang de l'homme. Ils sont pathogènes pour certains animaux, mais présentent, à ce point de vue, des caractères très divers de virulence, fonctions de leur provenance. Ainsi, le spirille Européen n'est inoculable directement qu'au singe, et seulement après passage, par cet animal, à la souris blanche. Le spirille d'Afrique peut, d'emblée, infecter la souris blanche, le rat blanc, les petits rongeurs. La souris et le rat gris lui résistent : la splénectomie préalable permet cependant de triompher de leur immunité naturelle (Tournade)¹.

On sait, d'autre part, depuis longtemps que les spirilles se rencontrent fréquemment dans le sang de la punaise, de la tique (*Ornithodoros moubata*), voire même de la sangsue. Karwacki et Sjolalski, de Varsovie², ont pu conserver pendant trois mois des spirochètes vivants dans le sang de sangsues qui avaient piqué des malades atteints de fièvre récurrente.

D. *Réactions humores.* — L'organisme réagit contre les spirochètes qui causent la fièvre récurrente par la production de substances agglutinantes : on sait depuis longtemps que le sérum des malades, à la fin de l'accès fébrile, agglutine le spirochète correspondant.

1. *C. R. Soc. de Biologie*, juillet 1914.

2. *C. R. Soc. de Biologie*, février 1910.

Manteufel, à qui on doit l'étude très complète d'un cas de fièvre récurrente provoquée par une infection de laboratoire et ayant évolué en cinq accès, a montré que le sérum du malade, examiné après la fin du cinquième accès, agglutinait la variété américaine du spirille (sp. Novy) au titre de 1 p. 100, alors qu'il restait inactif à l'égard des variétés européennes, ainsi que du sp. Duttoni et du sp. gallinarum. Or, l'infection était due au parasite de la fièvre récurrente américaine. Un sérum qui agglomère fortement les spirilles vivants et mobiles reste sans action vis-à-vis de ces mêmes spirilles, préalablement tués par chauffage à 45°.

Le sérum du malade observé par Manteufel possédait, pendant sa convalescence, un pouvoir parasiticide marqué : in vitro, il était capable de provoquer une transformation granuleuse intense du sp. Novy. Injecté dans le péritoine d'une souris avec du sang contenant des spirilles de cette variété, il donnait une réaction de Pfeiffer fortement positive.

Les réactions du sérum, et l'immunité qu'elles entraînent ont pu être étudiées expérimentalement par Novy et Knapp chez le rat. Il leur a été facile d'établir l'existence d'une substance germicide dans le sang des animaux étudiés. Le spirochète, pris à la fin de l'infection, n'offre plus les mêmes caractères de vitalité qu'au début ; in vitro, le sang des rats guéris ou convalescents exerce une action spirillicide marquée ; enfin, in vivo, les parasites, observés à la période terminale de l'infection, meurent spontanément ; de plus, l'injection à un animal en pleine crise du sérum d'un autre animal guéri suffit à les détruire.

Le sérum des animaux hyperimmunisés commence, *in vitro*, par agglutiner fortement les spirilles ; ceux-ci, sous l'influence de son action, se transforment ensuite en granules (phénomène de Pfeiffer). Le phénomène se reproduit, pour Manteufel, dans la cavité péritonéale des rats immunisés passivement ou activement, si on y injecte des parasites. L'intervention des phagocytes, à laquelle Metchnikoff attache l'importance que l'on sait, ne serait pas nécessaire pour arriver à ce résultat.

Le sang des animaux guéris ou expérimentalement immunisés possède un pouvoir préventif incontestable. Il est d'ailleurs facile d'hyperimmuniser des rats en injectant tous les jours dans leur péritoine un quart, un demi ou même un centimètre cube de sang riche en spirilles. Alors que le sang d'un rat guéri, injecté à un autre rat, le protège contre la spirillose à la dose de 0^{cc}1, le sang d'un animal hyperimmunisé confère la même préservation à la dose de 0^{cc}002. L'immunité passive dure environ deux mois. L'action curative du sang d'un animal hyperimmunisé est certaine : mais il faut, pour l'obtenir, une dose élevée d'anticorps. Des rats, pris au début d'un accès, ont été débarrassés de leurs parasites en quelques heures avec 1^{cc}, ou 1^{cc},5 de sang, en moins d'une heure avec 2 ou 3^{cc}. Les rechutes ne sont pas évitées.

Kolle et Schatiloff ont essayé d'appliquer à l'étude du typhus récurrent la réaction de fixation du complément. Ils ne l'ont pas constatée chez les rats ou les souris inoculés. Chez l'homme, cette réaction n'apparaît qu'après le deuxième accès fébrile : on ne peut la

rencontrer pendant les deux premières crises, ni dans l'intervalle qui les sépare. Le sérum jouit cependant déjà à ce moment d'un pouvoir protecteur : les auteurs précédents tirent de ce fait cette conclusion que l'anticorps qui fixe le complément est différent de l'anticorps bactéricide.

E. *Unicité ou pluralité.* — Existe-t-il plusieurs espèces de spirochètes, susceptibles d'engendrer la fièvre récurrente, ou seulement plusieurs formes d'une même espèce ? Il est depuis longtemps classique d'opposer le spirochète d'Obeimeier, qui causerait la forme européenne de la maladie, au spirochète Duttoni, qui serait l'agent pathogène des formes exotiques. Macbie¹ distingue quatre variétés de spirilles :

- 1° *Spirillum* Obermeïeri, espèce Européenne
- 2° — Duttoni, espèce Africaine
- 3° — Carteri, espèce Indienne
- 4° — Novyi, espèce Américaine

La tendance actuelle est de considérer ces quatre variétés de spirilles comme des genres distincts. On se fonde pour les différencier : 1° sur les caractères morphologiques particuliers, la longueur et la largeur, la présence des cils, les ondulations, la forme déployée ou pelotonnée ; 2° sur les aptitudes pathogènes variables à l'égard des animaux de laboratoire ; 3° sur le pouvoir agglutinant que manifeste le sérum d'un sujet guéri sur le spirille infectant, à l'exclusion des autres sortes de spirilles ; 4° sur l'allure clinique de la maladie, variable en ce qui concerne le nombre des accès, la

1. *New-York Medical Journal*, t. 88, n° 8, 22 août 1908.

durée, les complications, la gravité d'évolution, le nombre de spirilles circulants. Aucun de ces critères ne paraît décisif.

L'argument morphologique tombe devant ce fait que les différences relevées sont minimales, discutées, et qu'à tout prendre, la forme n'est pas un attribut spécial et fixe du spirille, car l'inoculation à un animal d'espèce différente la peut modifier.

L'aptitude pathogène n'est pas un caractère meilleur, puisqu'elle se montre également susceptible de variations : le spirille d'Obermeier, prélevé dans le sang de l'homme, se montre sans action sur la souris blanche, mais l'infecte après passage par le singe.

De son côté la spécificité de la réaction agglutinante est fort entamée par la possibilité d'agglutination de groupe.

Enfin d'après les observations que nous rapportons, l'allure clinique s'est offerte tantôt grave, tenace, tantôt bénigne, éphémère, dans des cas observés simultanément ; de même, les spirilles se décelaient abondants ou très rares dans le sang circulant. Il faut donc admettre : ou bien que l'épidémie observée à Casablanca relevait à la fois de deux sortes de spirilles, et alors il faudrait décrire plusieurs espèces africaines, ou bien, ce qui est plus vraisemblable, que le même spirille peut indifféremment provoquer des cas cliniquement susceptibles de différences, sans doute en fonction du terrain, hypothèse qui entame le dernier caractère de spécificité.

II. MODE DE TRANSMISSION. — Du jour où l'on sut que la fièvre récurrente était une septicémie, il fut tout

naturel de penser que le parasite qui la cause ne peut pénétrer dans le sang que par effraction, et on a été ainsi conduit à soupçonner dans la transmission de l'infection d'un malade à l'homme sain, l'intervention d'un insecte piqueur et suceur. Sur ce point, l'accord est fait ; les divergences apparaissent quand il s'agit de préciser la nature de l'ecto ou des ectoparasites responsables.

1° *La punaise vulgaire*, incriminée la première par Tiktin, semble jouer un rôle prépondérant en Europe et peut-être dans l'Inde. On croit, en effet, que la fièvre récurrente a eu l'Inde pour foyer primitif ; or, la punaise tire, elle aussi, origine de la même région.

2° *Tiques*. Philipp Ross, Milne, Dutton et Todd ont montré que l'*ornithodoros moubata*, variété africaine de tique, transmettait de l'homme à l'homme le spirochète Duttoni, dont ils ont donné la description. Il est possible, d'autre part, que la fièvre de Mianeh, inoculée en Perse par l'*Argas persicus*, n'est pas autre chose qu'une fièvre récurrente d'origine spirillaire. Pour Koch et Carter, la femelle adulte de tous ces parasites, ne transmettrait pas la maladie d'un homme à l'autre comme l'anophèle infesté par l'hématozoaire transmet le paludisme : le parasite passerait dans l'œuf et infesterait la génération suivante seule nocive. Il existerait donc un véritable mode héréditaire de transmission. Cette doctrine est d'ailleurs fortement battue en brèche actuellement.

Leishman¹ a étudié l'évolution des spirilles à l'intérieur des tiques. Il a constaté que le sp. Duttoni

1. Journ. R. Army med. corps, février 1909.

ne persistait jamais longtemps à l'intérieur de leur tube digestif (3 jours en général, exceptionnellement jusqu'à 10 jours). Il l'a recherché vainement dans les organes des tiques mères et filles, et n'a pu, en particulier, confirmer l'observation de Koch et de Carter, qui en avaient trouvé dans les œufs. En revanche, il a découvert dans le tube digestif, puis dans les cellules des tubes de Malpighi et dans les ovules de tiques susceptibles d'infester le rat, des grains, des bâtonnets droits ou recourbés qu'il suppose résulter de la transformation des spirochètes. Leishman est convaincu que ces formations, riches en amas chromatiques, font partie du cycle évolutif du spirochète chez la tique : il en voit la preuve dans ce fait que les tissus où il les a trouvées se montraient infectieux pour la souris blanche, alors qu'ils ne renfermaient pas de spirilles décelables à l'examen microscopique. Mais comme ces corps n'ont pas été rencontrés dans les glandes salivaires, qui n'infectent pas le rat, le problème de leur inoculation reste obscur. Leishman croit qu'ils sont, au moment de la piqure, regurgités du sac intestinal ou évacués par l'anus avec l'excrétion malpighienne ; dans ce cas, l'infection aurait lieu par le contact de ces excréments avec la plaie produite par la piqure de la tique. On sait que pareille hypothèse a été soutenue en ce qui concerne la puce et le bacille pesteux.

3° *Poux*. — Manteufel est parvenu, en 1907, à transmettre la fièvre récurrente d'un rat blanc à un autre par l'intermédiaire des poux qui vivent sur ces animaux : il pense que les mêmes parasites pourraient transmettre la maladie à l'homme lui-même. A cette

preuve expérimentale du rôle des poux dans la transmission de la fièvre récurrente, les épidémiologistes ajoutent des observations intéressantes : Mackie a vu, dans un pensionnat de Bombay, se développer une épidémie chez des garçons dont la majorité étaient infestés de poux, en épargnant les filles qui en présentaient beaucoup moins. Il a pu constater que les spirilles se multipliaient à l'intérieur du tube digestif de ces insectes. Sergent et Foley¹ ont étudié, dans le Sud Oranais, les rapports de la fièvre récurrente et du *pediculus vestimenti*. A Beni-Ounif de Figuig, dans les locaux de l'infirmerie indigène et sous les tentes des douars où ils ont observé de nombreux cas, ils n'ont à peu près trouvé, en hiver, ni puces, ni punaises, ni moustiques. La plupart des malades étaient au contraire porteurs d'une quantité considérable de poux de corps. Ces auteurs n'ont, de même, trouvé d'*argas persicus* que dans une cour voisine des locaux infectés, mais où les malades ne pénétraient jamais.

4° *Mouches*. — Tout récemment, Nattan-Larrier² a réussi à nourrir pendant 24 heures avec du sang infecté de spirilles, des mouches qu'il sacrifiait au bout de deux jours : le contenu de leur estomac, émulsionné dans du sérum physiologique, était ensuite injecté dans le péritoine de jeunes souris et examiné au microscope. Les spirilles n'ont pas paru conserver plus d'une heure leur mobilité ; mais le contenu de l'estomac est resté virulent plus de 24 heures. Mais peut-on vraiment s'autoriser d'expériences poursui-

1. *Soc. de Pathologie exotique*, 1908, p. 174.

2. *Bull. de la Soc. de Pathol. exot.*, mai 1911, p. 276.

vies dans des conditions si artificielles pour attribuer aux mouches un rôle possible de transmission ?

Le rôle de l'ecto-parasite inoculateur semble habituel. Est-il nécessaire ? — En expérimentant sur le rat, Nattan-Larrier¹ a vu le spirille de la fièvre récurrente pénétrer dans l'organisme à travers les téguments et les muqueuses intacts. Les muqueuses seraient traversées en quatre heures, la peau de l'abdomen en six heures, pourvu qu'on ait pris la précaution de l'épiler et de la dégraisser à l'éther. L'infection réalisée a une incubation plus longue, une évolution plus chronique et une mortalité plus faible que lorsque le même virus est injecté dans le péritoine : ce fait tient sans doute à ce que peu de parasites arrivent à franchir la barrière que représentent les téguments.

1. *Bull. Soc. Path. exot.*, mai 1905.

CHAPITRE II

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

La fièvre récurrente avait été individualisée au point de vue clinique, avant la découverte du spirille qui la cause : c'est dire qu'elle possède une symptomatologie assez personnelle. Les deux médecins anglais, Craigie et Henderson, qui en ont les premiers reconnu l'autonomie (1843-1848), en ont donné une bonne description clinique :

1° *Symptômes*. — On est assez mal fixé sur la durée de la période d'incubation du typhus récurrent : suivant les auteurs, elle varie de deux à dix jours. Dans les inoculations artificielles, les symptômes apparaissent au bout de deux à six jours. Perls, qui se blessa en autopsiant un sujet mort de fièvre récurrente, contracta la maladie après sept jours d'incubation.

Il est classique d'admettre que le début est généralement brusque, marqué par un frisson d'ailleurs inconstant, des vertiges, des vomissements, une céphalée violente, avec phénomènes douloureux dans le tronc et les membres, et sensation de lassitude extrême. La température s'élève brusquement ; le pouls, rapide, bat entre 110 et 130 ; la langue est humide mais chargée, sauf dans les cas défavorables où elle est sèche et brunâtre. La peau est chaude et sèche, le visage est injecté : on note souvent une teinte subictérique légère des

conjonctives, parfois un ictère prononcé. Cet ictère survient d'ordinaire du 3^e au 4^e jour et augmente jusqu'au 5^e ou au 6^e : pour les classiques, il n'est pas dû à la rétention, car les selles restent liquides et colorées. La rate est sensible et augmentée de volume, les bases pulmonaires sont congestionnées, la respiration est accélérée. L'urine, de quantité à peu près normale, est fortement colorée : elle renferme beaucoup d'urée (jusqu'à 74 grammes dans les 24 heures), de l'albumine dans un grand nombre de cas.

La fièvre persiste de cinq à sept jours, avec rémissions matutinales ne dépassant pas 1°. Vers la fin du premier septennaire, la température baisse brusquement, de 40° à 37°, souvent même plus bas : la sudation s'établit abondante, le pouls redevient normal, les douleurs disparaissent, le malade éprouve une sensation de bien-être remarquable.

Les rechutes, caractéristiques de la fièvre récurrente, ne se produisent que dans les trois quarts des cas. Après cinq ou sept jours, un nouvel accès reparait alors avec les mêmes caractères que le premier. Il peut être plus violent, mais, le plus souvent, ne dure que quatre à cinq jours. Il se termine comme le précédent. Dans 37 p. 100 des cas, la rechute est unique ; elle est double dans 63 p. 100 ; les 3^e et 4^e rechutes sont très rares.

2° *Formes cliniques.* — Les formes que peut revêtir le typhus récurrent sont nombreuses : le tableau classique n'en est pas constamment réalisé. Très fréquemment, la durée des accès fébriles est plus courte qu'elle ne devrait l'être : ceux-ci revêtent souvent le type paludéen.

Ces poussées thermiques peuvent s'accompagner de vomissements noirs, abondants, avec ictère : c'est la forme récurrente bilieuse, décrite par Griesinger, de la maladie.

La forme syncopale se traduit par la tendance au collapsus cardiaque et à la syncope.

Chez certains sujets, les phénomènes douloureux articulaires sont assez généralisés et persistants pour qu'on puisse décrire une forme pseudo-rhumatismale.

Les complications hémorragiques sont fréquentes (épistaxis, hématomèses, mélcœna).

On rencontre aussi parfois des atteintes des appareils sensoriels : de l'iritis, de la surdité.

3° *Pronostic.* — Le pronostic est en général peu grave : la mortalité moyenne ne dépasse pas 5 p. 100. Elle varie d'ailleurs avec les épidémies et les régions : elle semble plus élevée sous les climats tropicaux.

4° *Anatomie pathologique.* — Il n'existe pas de lésions bien caractéristiques. La rate est l'organe le plus touché : « Elle est augmentée de volume et présente à la coupe les caractères suivants : pulpe d'un brun rouge et grande quantité de nodules blanc jaunâtre, de la grosseur d'une tête d'épingle à un grain de millet. Ces nodules examinés au microscope et colorés montrent une grande quantité de spirilles englobés par les leucocytes. Les cellules de la pulpe de la rate contiennent aussi des spirilles, mais en petite quantité » (Metchnikoff¹). La rate est diffuse, congestionnée, on peut y observer des ecchymoses, des abcès sous-capsulaires ; parfois, la rupture de l'or-

1. Archives de médecine navale, p. 282.

gane peut occasionner la mort. Le foie est volumineux, brunâtre, gorgé de sang. La bile de la vésicule est épaisse. Le cœur est flasque et jaunâtre sans lésion des orifices. Les poumons sont congestionnés, crépitant dans toute leur étendue, ils laissent échapper à la coupe une spumosité blanchâtre. Le péritoine est imprégné comme les autres tissus par la bile. Les conjonctives surtout après la mort présentent une teinte ictérique. En résumé, ce qui domine c'est le volume et la dureté des principaux viscères, en particulier du foie, de la rate et des reins, qui sont gorgés de sang (Ponfick).

5° *Diagnostic*. — Le diagnostic de la fièvre récurrente est toujours difficile : la physionomie clinique de la maladie ne permet pas constamment de le faire. Lorsque débute le premier accès, on songe en général à un embarras gastrique avec fièvre : les vomissements, l'aspect de la langue, la céphalée elle-même contribuent à égarer le diagnostic.

Mais le tableau change bientôt du tout au tout : la fièvre tombe ; le malade semble entrer en convalescence lorsque survient le second accès. A ce moment, on est certain de se trouver en présence d'une pyrexie intermittente : si les accès fébriles revêtent le type qu'il est classique d'attribuer à la fièvre récurrente, il est possible qu'on y songe, surtout si l'attention est attirée de ce côté par la notion d'endémicité. Mais ces accès n'ont souvent qu'une durée éphémère ; ils peuvent revêtir à s'y méprendre la physionomie clinique des crises paludéennes (Obs. 5, 12, 14).

La clinique est alors insuffisante pour établir un diagnostic qui doit guider la thérapeutique ; l'examen hématologique peut seul permettre d'y arriver.

Traitement. — Le traitement de la fièvre récurrente a été jusqu'ici surtout symptomatique : on ne connaissait aucun médicament qui pût juguler la maladie et en prévenir les rechutes. La médication antithermique offre plus d'inconvénients que d'avantages : elle prédispose au collapsus. La quinine, si efficace contre le paludisme, n'a aucune action contre la spirillose.

La médication arsenicale semble susceptible de donner de meilleurs résultats. Elle a été très étudiée dans ces dernières années.

Glaubermann a recherché les effets curatifs de l'atoxyl au cours d'une épidémie qui sévissait à Moscou en 1907. Il injectait jusqu'à 20 grammes de la solution à 20 p. 100, pendant 7 à 14 jours : aucun de ses malades n'a présenté de symptômes d'intoxication ni d'albuminurie. Leur état général est resté meilleur. L'intervalle entre la première et la seconde crise ne semble pas modifié par l'atoxyl ; autant qu'il est possible de juger par le petit nombre d'observations faites par cet auteur, il s'emble que l'atoxyl est capable de préserver, jusqu'à un certain point, de la deuxième crise et d'abrégier sa durée, lorsqu'elle s'établit, de 40 heures en moyenne.

L'arsénobenzol semble devoir donner de meilleurs résultats. Hata¹ guérit d'emblée avec $\frac{1}{300}$ gr. toutes les souris infectées par le spirille d'Obermeier. A des doses plus faibles ($\frac{1}{2000}$) il faut faire 2 ou 3 injections : il ne relève aucun accident du côté du système nerveux.

1. S. Hata. Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1910.

Mac Intosh injecte le 606 chez le rat, à la dose de 0,05 cgr. par kilog. : pendant les six premières heures, il n'observe pas de diminution dans la quantité des spirochètes circulants, ceux-ci commencent à disparaître seulement entre 18 et 24 heures après l'injection in vitro, le sérum des traités provoque la dégénération des spirochètes (formes bulbaires caractéristiques). Les rats traités par le 606 sont définitivement immunisés contre une réinfection. Yakimoff ¹ préserve ou guérit les rats en injectant le 606 avant ou après l'infection ; aucun de ses animaux guéris ne conserve l'immunité.

Iversen ² insiste sur l'action spécifique du médicament sur les parasites et montre qu'il ne s'agit pas d'une action antipyrétique banale (action nulle dans deux cas de pneumonie croupale). Il traite 52 malades par l'arsénobenzol, les doses de 0,25 et 0,40 cgr. données en général un des jours du premier accès empêchent la récurrence chez 48 d'entre eux (soit 92 %) et même un seul a montré à nouveau des spirochètes dans le sang. Les spirochètes disparaissent du sang de 4 heures à 10 heures après l'injection et l'accès est coupé au bout de 7 à 14 heures, exceptionnellement 20 heures. Le malade a des sueurs profuses et tous les symptômes subjectifs disparaissent. Ardin Delteil, Nègre et Raynaud ³, citent deux cas traités et guéris

1. Yakimoff, *Ann. de l'Institut Pasteur*, octobre 1910.

2. Iversen, *Münchener med. Woch.*, 1910.

3. Ardin-Delteil, L. Nègre et M. Raynaud. Deux cas de typhus récurrent traités et guéris par l'arsénobenzol. *C. R. Soc. Biologie*, t. LXX, 24 juin 1911, p. 1035.

par l'arsénobenzol; ils donnent la dose de 0 gr. 60 à la 2^e heure de l'élévation thermique chez un des malades, à la 9^e heure chez l'autre et constatent la disparition totale des spirilles de la circulation, avec chute brusque et définitive de la température.

La sérothérapie n'a pas encore donné de résultats concluants. On sait bien depuis les travaux de Novy et Knapp ¹ que l'infection par le spirochète est suivie d'une immunité active, immunité qui peut être accrue par des injections successives de sang contenant des parasites. L'immunité passive peut être en outre conférée par l'injection de sang d'individus guéris ou hyperimmunisés; ces deux immunités active et passive dureraient plusieurs mois. Des inoculations préventives ont été pratiquées avec succès chez des rats, des souris et des singes; les animaux infectés peuvent être rapidement guéris par l'injection d'un sérum hyperimmunisé et les rechutes prévues par le même moyen. Des expériences analogues ont donné à Todd de moins bons résultats.

Il est regrettable qu'on ne puisse inoculer la maladie à des animaux de grande taille. Comment utiliser le sérum de rats, de souris ou même de singes immunisés? Le traitement sérique de la fièvre récurrente ne paraît donc pas pouvoir être utilisable en pratique. La méthode, intéressante au point de vue doctrinal, ne sortira point du laboratoire.

1. Novy et Knapp, *Journ. of inf. Dis.*, mai 1906.

CHAPITRE III

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

Les recherches hématologiques poursuivies ont consisté dans l'examen sur lame du sang frais, puis fixé et coloré, la numération des hématies, la détermination de la résistance globulaire à l'hémolyse, la numération des leucocytes et le pourcentage de leurs diverses variétés.

On a tenté de poursuivre ces recherches simultanément, pour chaque sujet, au moment des accès et dans les intervalles apyrétiques. Faute de temps, certaines observations sont cependant restées fort incomplètes ; on excusera leur imperfection si l'on veut bien songer aux conditions dans lesquelles elles furent recueillies. Et d'ailleurs, tels quels, les documents que nous publions se complètent les uns les autres et ainsi s'atténuent, croyons-nous, les inconvénients des lacunes qu'ils présentent isolément et que nous sommes les premiers à signaler.

Les remarques que nous avons tirées de ces examens hématologiques concernent : le spirille, le nombre et la résistance des globules rouges, le taux absolu et relatif des globules blancs. C'est sous ces trois titres que nous les exposerons.

1^o LE SPIRILLE

Sa constatation fixant irrécusablement le diagnostic, sa recherche doit être le premier but de l'examen. Dans le sang frais, le parasite se révèle par sa mobilité et les déplacements qu'il imprime aux globules rouges voisins. Sur les préparations fixées et colorées, il se détache dans les espaces plasmatiques en un élégant filament, tantôt spiralé, tantôt pelotonné, de la teinte du réactif utilisé. La coloration de choix est ici le Giemsa, qui, décelant aussi bien le spirille que l'hématozoaire, permet, avec la même préparation, d'établir le diagnostic positif de l'une ou de l'autre de ces deux affections entre lesquelles la clinique hésite d'ordinaire à se prononcer.

Il est classique d'admettre que, contrairement à ce qu'on observe chez les malades atteints de fièvre récurrente européenne, les spirilles sont assez rares dans le sang des sujets frappés de Tick fever africaine ; qu'après avoir augmenté de nombre au cours de l'accès, ils diminuent au moment des sueurs critiques ; qu'ils présentent alors une tendance à se pelotonner et à s'agglomérer et disparaissent dès le retour à l'apyrexie.

Dans nos examens, nous avons, en effet, constamment noté cette absence du spirille dès la chute de la fièvre ; mais les variations d'aspect que le parasite offrirait en fin d'accès ne nous ont point frappés. Chez certains sujets (Obs. 5, 6), nous avons bien remarqué des formes spéciales, pelotonnées ; mais elles ont été découvertes dès le début ou l'acmé de la poussée thermique et retrouvées au cours des rechutes ; très souvent

d'ailleurs, filaments déployés et glomérulés existent côte à côte, ce qui doit faire exclure l'hypothèse qu'à cette différence de forme corresponde une distinction d'espèce de spirilles.

En ce qui concerne le nombre, aucune règle fixe ne nous semble pouvoir être établie. Chez tel sujet (Obs. 2), les parasites circulants étaient si rares au premier accès qu'ils ont échappé à des examens cependant répétés, dans l'espoir d'y trouver la confirmation du diagnostic exact soupçonné cliniquement ; au 2^e accès, ils se rencontrèrent nombreux. Dans d'autres cas, c'est l'inverse qu'on a noté. On comprend que la possibilité de telles variations, chez le même malade, restreigne considérablement la valeur pronostique qu'on a voulu accorder à l'abondance ou à la rareté des spirilles. Notons cependant que le seul sujet dont on ait eu à déplorer la mort en présentait un nombre relativement très considérable (Obs. 18).

2^o LEUCOCYTES

TAUX. — C'est au moyen de l'hématimètre de Hayem qu'ont été dénombrés les leucocytes. Cette opération était facilitée par l'emploi comme liquide diluant d'un sérum salé additionné de 5 % d'acide acétique pour dissoudre les globules rouges, et légèrement teinté de quelques gouttes de violet de méthyle, suivant le conseil de Cl. Regaud, pour rendre plus apparents les globules blancs.

On sait déjà, depuis Heydenreich notamment, qu'il existe de la leucocytose pendant l'accès de fièvre récurrente et l'on connaît bien depuis les travaux de Metch-

nikoff la signification de réaction défensive qui s'attache à ce phénomène.

Les numérations que nous publions confirment le fait, puisque le taux global des leucocytes n'a jamais été trouvé inférieur à 11.250 et qu'il atteint fréquemment 16.000, parfois même 28.000 et 30.000 (Obs. 1, 3, 5, 8, 9, 12, 15, 17). Elles prouvent, en outre, que cette leucocytose subsiste — en général un peu amoindrie — au moment de la crise et pendant l'apyrexie (Obs. 1, 4, 7, 8, 10, 11, 15). Cette leucocytose témoigne qu'alors l'infection persiste latente et permet de prévoir le retour des accès. Il eût été intéressant de constater si la guérison confirmée entraînait la disparition. Malheureusement, l'évacuation des malades sur l'hôpital d'Oran, sitôt leur amélioration, n'a pas permis cette vérification. Notons ici que chez un malade (Obs. 14) dont la fièvre récurrente sévère fut suivie de fièvre typhoïde, la leucocytose diminua manifestement quand apparurent les signes de l'infection éberthienne et que le sérodiagnostic s'affirma positif.

FORMULE. — Cette leucocytose, le dénombrement sur lame des diverses formes de globules blancs le prouve, est une polynucléose. Les polynucléaires neutrophiles représentent généralement 85 à 95 % des leucocytes et peuvent même se rencontrer exclusivement.

Les autres globules blancs présents sont, à parties sensiblement égales, des lymphocytes et des mononucléaires. Les éosinophiles nous ont paru très rares, 1 pour 2 ou 300 au plus ; les basophiles sont exceptionnels.

En somme : *polynucléose neutrophile constante se manifestant aussi bien dans les intervalles apyrétiques qu'en période d'accès*, telle est la formule leucocytaire de la fièvre récurrente. Elle offre un intérêt pratique. Assez souvent, chez un malade atteint d'accès fébriles atypiques, qu'on hésite cliniquement à étiqueter paludéen ou récurrent, c'est en vain qu'on cherche dans le sang un parasite trop rare pour y être décelé. En l'absence de cette découverte qui lèverait tous les doutes, on peut alors fonder le diagnostic sur la formule leucocytaire constatée, mononucléose ou polynucléose, et s'en autoriser pour instituer le traitement approprié.

3° GLOBULES ROUGES

TAUX. — La numération a été pratiquée avec l'hématimètre et suivant la technique du Prof. Hayem.

Les résultats obtenus peuvent ainsi se résumer : au début de la maladie, le taux des globules rouges reste normal et même, en fin d'accès, augmente parfois très sensiblement (Obs. 2, 5, 7, 8, 12, 15) ; mais c'est évidemment pour le malade un gain tout fictif : il faut certainement y voir un effet de la déshydratation réalisée par les abondantes sueurs qui précèdent la défervescence. Mais quand l'affection se prolonge depuis déjà longtemps, que les accès se sont renouvelés cinq et six fois, le nombre des globules rouges fléchit, comme la nutrition générale elle-même. Les malades sont alors à la fois anémiés et amaigris, mais leur déglobulisation n'est jamais très profonde et le nombre de leurs hématies ne s'abaisse guère au-dessous de 3.500.000 environ (Obs. 3, 8).

RÉSISTANCE GLOBULAIRE. — Ces résultats de la numération concordent d'ailleurs avec ceux que fournit l'étude de la résistance globulaire.

La technique suivie a été celle du Prof. H. Vincent, qui joint à l'avantage de l'exactitude celui de la simplicité. Comme matériel, elle n'exige, en effet, que deux douzaines de tubes, une pipette graduée en $1/20^e$ de cm^3 , une solution de NaCl à 0,8 ‰ et de l'eau distillée.

On procède de la manière suivante : le sang recueilli par ponction de la veine est défibriné d'une main légère à l'aide d'un petit balai stérilisé. Les globules sont séparés par centrifugation de leur sérum, puis mis en suspension dans 10 fois leur volume environ de solution chlorurée sodique à 0,8 ‰. Cette émulsion isotonique est ensuite répartie à raison de 1cm^3 dans les tubes à essai. On modifie alors le titre de la solution de chacun des tubes en y ajoutant avec la pipette graduée au $1/20$ de cm^3 des quantités progressivement croissantes d'eau distillée : 0cm^3 55 dans le tube 2 ; 0,60 dans le tube 3 ; 0,65 dans le tube 4, etc.

Au bout d'une demi-heure on note dans quel tube commence l'hémolyse H_1 (soit celui où il a été ajouté 0cc 85 d'eau distillée), et dans quel tube elle est totale H_3 (soit celui où on a versé 1cc 45 d'eau distillée). Le titre de la solution mère étant $\frac{0,8}{1}$ ‰, celui du tube H_1 est $\frac{0,8}{1+0,85}=0,43$, celui du tube H_3 est $\frac{0,8}{1+1,45}=0,32$.

Dans la presque totalité des cas, la résistance globulaire s'est montrée légèrement augmentée (Obs. 1, 3, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 17) ou normale (Obs. 2, 6), qu'elle fût mesurée en période fébrile ou apyrétique.

En particulier, dans le seul cas qui se soit compliqué d'ictère (Obs. 4) l'hémolyse recherchée dès les premières manifestations de l'imprégnation pigmentaire était $H_1 = 0,43$, c'est-à-dire légèrement augmentée ou du moins normale, ce qui exclut l'hypothèse d'un ictère par hémolyse. Ce fait a son intérêt, car *a priori* il était permis de supposer que dans la fièvre récurrente, affection parasitaire du sang, la complication ictérique pouvait, comme dans le paludisme, relever de la fragilité globulaire. On voit que l'expérience y contredit.

La diminution de résistance des hématies n'a été observée que dans deux cas (Obs. 8 et 11) et a coïncidé avec des épistaxis. Nous ne savons trop à quelle cause attribuer cette exception ; peut-être à l'administration de quinine, dont on connaît le pouvoir hémolysant, les sujets ayant été d'abord pris pour des paludéens ; mais nous nous garderons de l'affirmer.

Ainsi l'opposition offerte par les formules leucocytaires dans le paludisme et la fièvre récurrente se retrouve dans la comparaison des résultats fournis par l'étude des hématies : globules fragiles et diminués de nombre dans la malaria ; globules au contraire apparemment plus abondants et de résistance normale ou accrue dans la spirillose, tel est le contraste qu'on relève. Il s'explique évidemment par le siège même du parasite, intraglobulaire dans un cas, plasmatique dans l'autre, et rend compte de la différence du mécanisme pathogénique dont relève la complication ictérique commune aux deux affections.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

BALAB., 2^e Tirailleurs algériens. — Entre à l'hôpital, le 28 août, avec le diagnostic d'embarras gastrique. Il présente le 25 août de la céphalée et de la fièvre, langue saburrale, légèrement rôtie, diarrhée, pas de vomissements. Pouls rapide, tension faible; signes de bronchite, congestion diffuse. Ni foie ni rate perceptibles. Sueurs critiques. La fièvre tombe le 2 septembre. Deuxième accès du 13 au 19 septembre : mêmes signes cliniques. Troisième accès avorté le 3 octobre.

HÉMATOLOGIE

29 août (en période d'accès).

Spirilles abondants, déployés.

L'inoculation intrapéritonéale de 1^{cm}³ de sang défibriné à une souris blanche est positive.

Globules rouges. R. G. $H_1 = 0,43$
 $H_2 = 0,39$
 $H_3 = 0,30$

Leucocytes. Formule : lymphocytes 4 %
mononucléaires 2 %
polynucléaires neutrophiles, 94 %

30 août (en accès).

R. G. $H_1 = 0,40$
 $H_3 = 0,31$

31 août (en accès).

Leucocytes. Taux : 12.750.

Formule : lymphoc. 9 %
monon. 2 %
pol. neutr. 89 %

8 septembre (en apyrexie).

Globules rouges. Taux : 4.588.000
R. G. $H_1 = 0,42$
 $H_2 = 0,41$
 $H_3 = 0,31$
Leucocytes : 16.200

16 septembre (en période fébrile).

Multiples spirilles dans le sang.
Globules rouges. R. G. $H_1 = 0,44$
 $H_3 = 0,30$
Formule hémoleucocytaire : lymphoc. 5 %
monon. 2 %
pol. neutr. 93 %

30 septembre, 4 h. du soir (apyrexie).

Globules rouges : 4.400.000.
Globules blancs : 15.000.

En résumé : Résistance globulaire augmentée pendant les deux accès et dans l'intervalle d'apyrexie. Leucocytose marquée persistant dans l'apyrexie, polynucléose presque exclusive.

OBSERVATION II

CHERGUEL., 4^e Zouaves. — Fièvre récurrente ayant présenté deux accès classiques. Début par vomissements répétés. Céphalée très vive. Douleurs articulaires et périarticulaires au niveau du tarse puis au niveau des épaules. Frottements et râles congestifs de la base droite. Le 19 octobre, albuminurie abondante qui disparaît au moment du retour à l'apyrexie. — Pendant le deuxième accès, céphalée. Douleurs dans l'épaule droite et au sacrum. Pas de vomissements, constipation. Sensibilité à la pression du foie et de la rate. Au cœur, rythme pendulaire, pouls 130, tension faible. Rien au poumon ; pas d'albuminurie. L'accès se termine par des sueurs abondantes.

HÉMATOLOGIE

22 octobre (*intervalle apyrétique*).

Spirilles non décelés malgré des examens répétés.

Globules rouges. R. G. $H_1 = 0,47$
 $H_2 = 0,43$
 $H_3 = 0,30$

23 octobre (*en apyrexie*).

Globules rouges. 5.519.000
Leucocytes. 11.250
Polynucléose exclusive.

28 octobre (*pendant l'accès*).

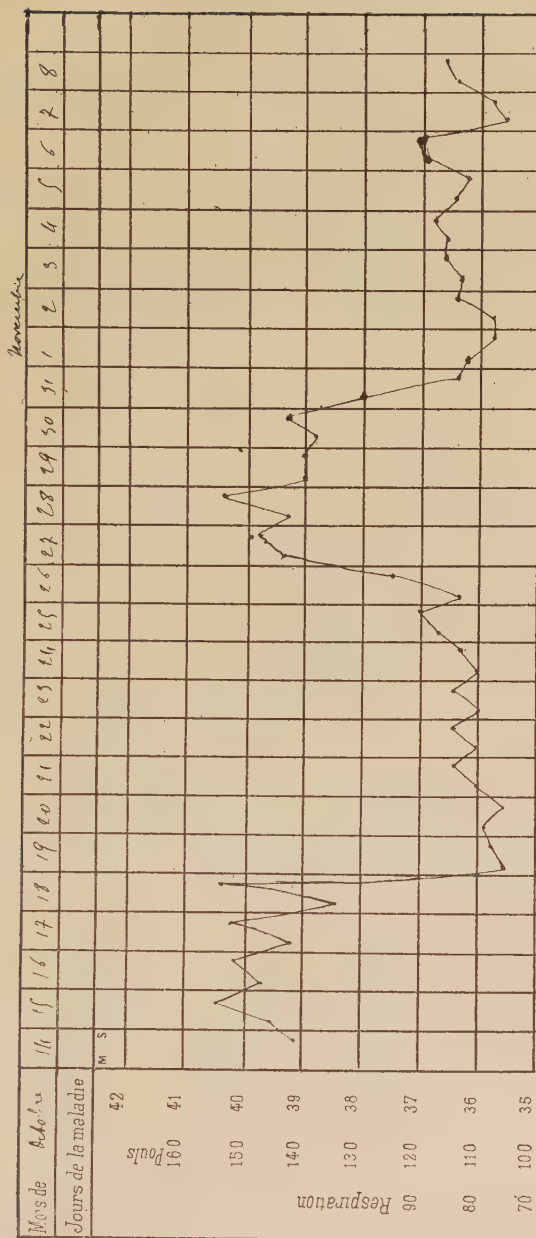
Résistance globulaire. $H_1 = 0,46$
 $H_3 = 0,31$

8 novembre (*en apyrexie*).

Spirilles très abondants.
Globules rouges. 4.000.000
Leucocytes. 13.250

Les spirilles très rares au premier accès, puisqu'ils échappent à des examens répétés sont trouvés, au contraire, en très grand nombre, au moment du second. Résistance globulaire normale. Nombre des hématies augmenté après le premier accès. Leucocytose à polynucléaires exclusifs.

Obs. II.



OBSERVATION III

FRANÇ., 2^e Étranger. — Fièvre récurrente ayant évolué en cinq accès. L'étude hématologique n'a été faite qu'au cours du 5^e accès, le 22 octobre, date de l'évacuation du sujet sur Casablanca, alors que la maladie évoluait depuis 35 jours par crises hyperpyrétiques avec vomissements bilieux, céphalée, sueurs critiques peu abondantes.

HÉMATOLOGIE

22 septembre (en période d'accès).

Spirilles peu abondants.

Inoculation à la souris grise négative.

Globules rouges. Taux : 3.500.000

R. G. $H_4 = 0,39$

$H_3 = 0,30$

Leucocytes. Taux : 46.000.

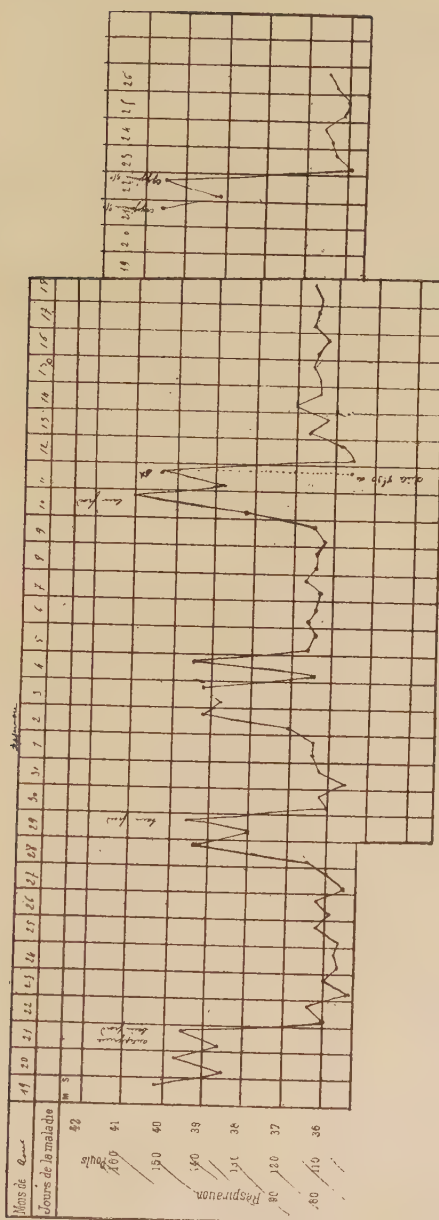
Formule : lymphoc. 40 %

monon. 4 %

pol. neutr. 86 %

Légère anémie (l'affection durait depuis plus d'un mois), résistance globulaire augmentée. Leucocytose marquée à polynucléaires neutrophiles prédominants.

Obs. III.



OBSERVATION IV

GUYAD., sergent, 20^e section C. O. A. — Fièvre récurrente ayant débuté le 19 septembre par un violent mal de tête et une sensation de courbature générale qui, joint à l'état saburral de la langue, fit croire à un début d'embarras gastrique. Pas de vomissements. L'évolution de la maladie a été marquée par l'apparition d'un ictère au cours du 3^e accès, le 9 oct., ictère par rétention qui a duré jusqu'au moment de l'évacuation du malade (le 25), en s'atténuant progressivement. A ce moment le malade était fort amaigri.

HÉMATOLOGIE

30 septembre (accès).

Spirilles assez abondants : 3 sur 20 champs.

Globules blancs : lymph. et monon. 15 %
polyn. neutr. 85 %

9 octobre en apyrexie (apparition de l'ictère).

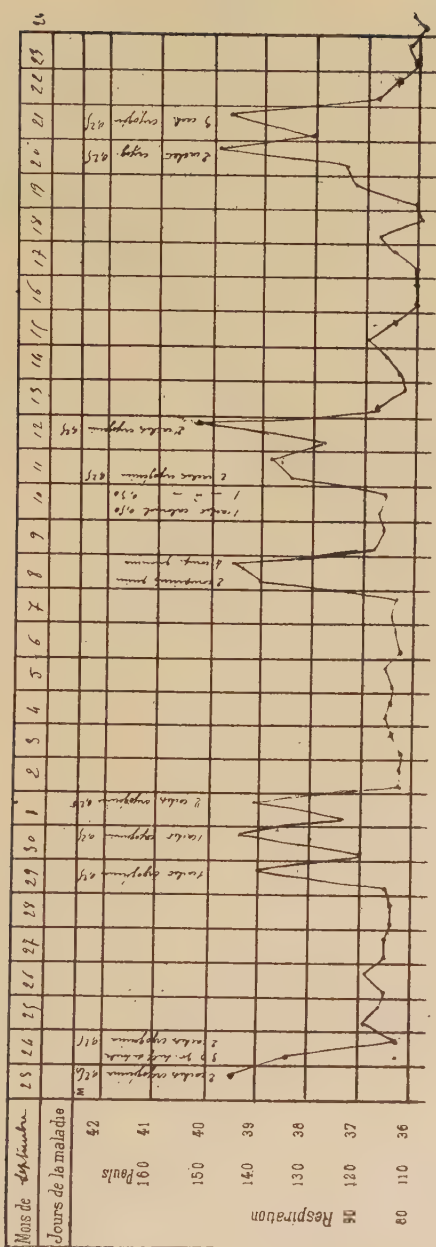
Résistance globulaire. $H_1 = 0,43$
 $H_2 = 0,40$
 $H_3 = 0,30$

Leucocytes. Taux : 11.250

Formule : lymphoc. 18 %
monon. 1 %
pol. neutr. 81 %

Résistance globulaire légèrement augmentée, au moment où apparaît l'ictère. Leucocytose à polynucléaires pendant l'apyrexie.

Obs. IV.



OBSERVATION. V

Croc., 4^e Zouaves. — Fièvre récurrente ayant débuté le 16 juillet ; frissons, fièvre à 40°, céphalée violente, vomissements bilieux, quatre accès éphémères de type paludéen.

HÉMATOLOGIE

16 juillet (1^{er} accès).

Spirilles assez nombreux : 1/10 champs. Forme pelotonnée.

Leucocytes : 31.000.

21 juillet (fin de l'accès).

Globules rouges. Taux : 5.542.000

R. G. $H_1 = 0,39$

$H_3 = 0,34$

Leucocytes : 35.000

4 h. du soir (accès terminé).

Globules rouges : 5.208.000

Globules blancs : 28.000

8 août, 6 h. soir (début de la 4^e crise).

Spirilles 1/8 champs. Forme pelotonnée.

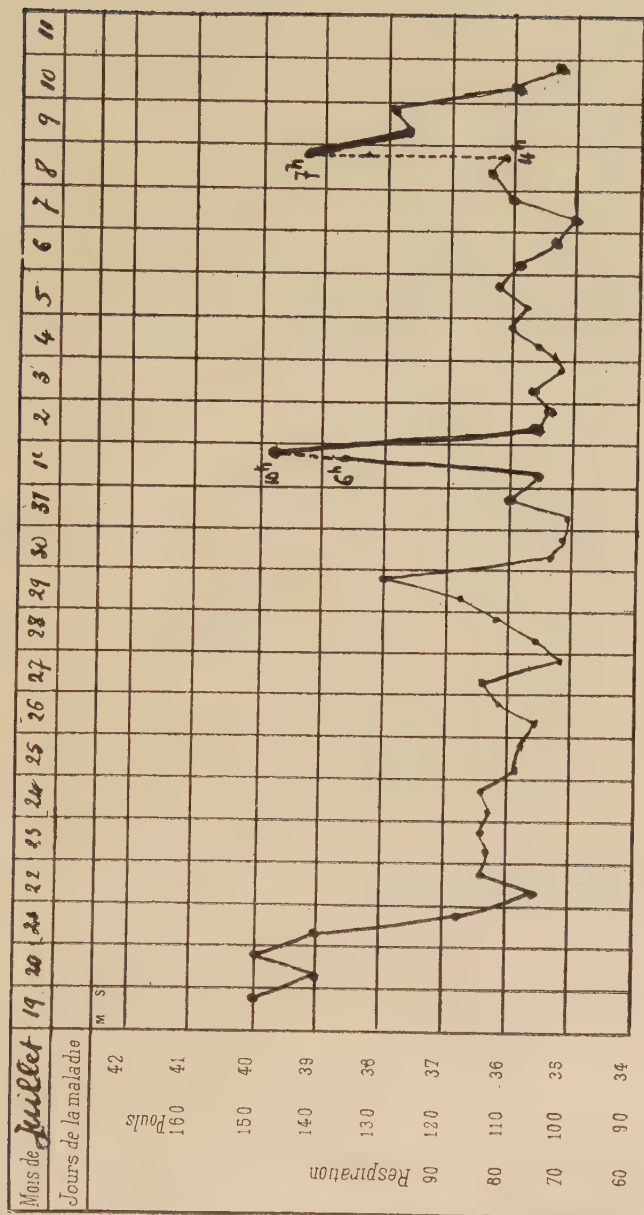
Formule hémoleucocytaire : lymphoc. 12 %

monon. 1 %

pol. neutr. 87 %

Leucocytose à polynucléaires très marquée pendant le premier accès, accrue encore à la défervescence, persistant amoindrie après retour à l'apyrexie. Résistance globulaire augmentée.

Obs. V.



OBSERVATION VI

BAKK., 2^e Tirailleurs algériens. — Fièvre récurrente à début brusque le 5 août. Frissons, céphalée, douleurs articulaires généralisées, vomissements bilieux, épistaxis répétées, sueurs profuses. Deux accès fébriles typiques, le premier de 5 jours, le second de 3 jours. Séparés par 10 jours d'apyrexie.

HÉMATOLOGIE

9 août (1^{er} accès).

Spirilles abondants : 1 à 2 par champ. Forme pelotonnée et déployée.

Globules rouges. Taux : 4.526.000

R. G. $H_1 = 0,45$

$H_2 = 0,34$

Leucocytes. Taux : 14.200

Formule : lymphoc. 6 %

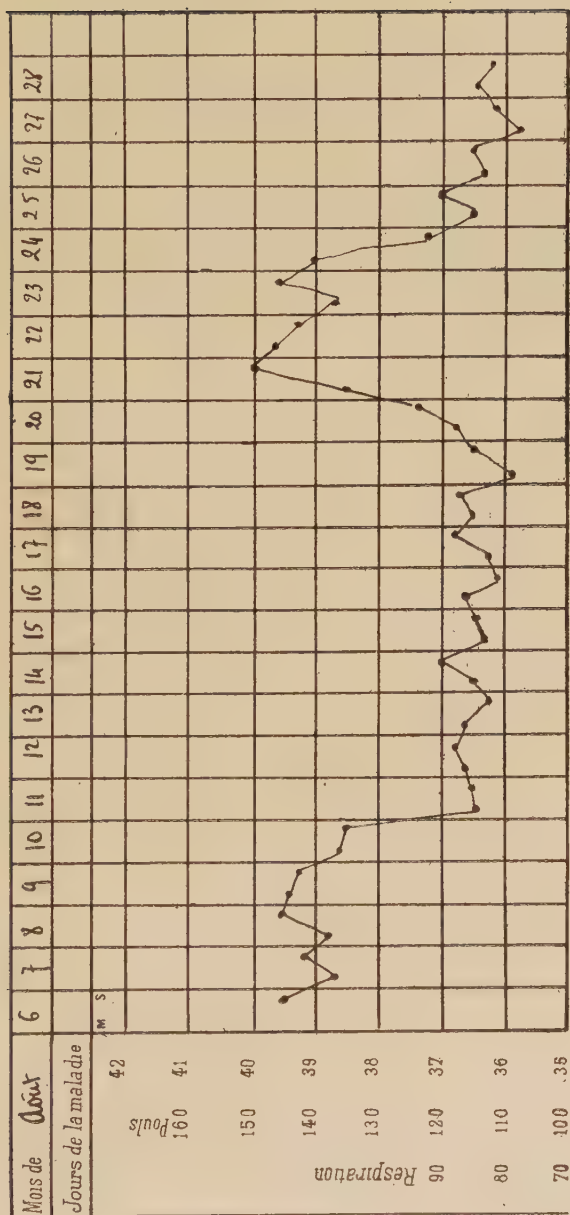
monon. 1 %

pol. neutr. 93 %

Inoculation à un rat gris négative.

Résistance globulaire normale. Leucocytose marquée, polynucléose presque exclusive.

Obs. VI.



OBSERVATION VII

CONVERS., 4^e Zouaves. — Fièvre récurrente à début brusque le 18 juillet. Quelques frissons, fièvre, céphalée, douleurs dans les membres, nausées. Langue fortement saburrale. Sueurs abondantes. Albuminurie très marquée. Vomissements bilieux. Deux accès typiques.

HÉMATOLOGIE

21 juillet (en période d'accès).

Spirilles : 1/40 champs.

Résist. globulaire. $H_1 = 0,42$

$H_3 = 0,34$

2 août (2^e accès).

Globules rouges. Taux : 4.495.000

R. G. $H_1 = 0,43$

$H_3 = 0,30$

Leucocytes. Taux : 17.700

Formule : lymphoc. 9 %

monon. 2 %

pol. neutr. 89 %

L'inoculation de 1^{cm} de sang sous la peau du rat gris ne donne pas de résultat.

5 août (défervescence).

Globules rouges : 5.208.000

Leucocytes. Taux : 14.000

Formule : lymphoc. 10 %

monon. 3 %

pol. neutr. 87 %

En résumé : nombre des hématies normal pendant le deuxième accès, augmenté après sa fin. Résistance globulaire légèrement augmentée pendant les deux accès. Leucocytose à polynucléaires marquée pendant le deuxième accès lui survivant à un taux un peu moindre.

OBSERVATION VIII

ASTMA., 4^e Tirailleurs. — Fièvre récurrente ayant débuté le 7 août par des frissons, sueurs, douleurs dans tous les membres et par des vomissements verts.

Évolution en 2 accès : à la fin du premier, sueurs abondantes, épistaxis critiques, le 12 et le 13 août. Urobilinurie et traces d'albumine.

HÉMATOLOGIE

9 août (pendant la 1^{re} crise).

Spirilles rares.

Globules rouges. Taux : 5.519.000

R. G. $H_1 = 0,40$

$H_3 = 0,30$

Leucocytes. Taux : 10.250

Formule : lymphoc. 41 %

monon. 9 %

pol. neutr. 80 %

12 août (après défervescence).

Globules rouges. Taux : 4.929.000

R. G. $H_1 = 0,53$

$H_3 = 0,35$

Leucocytes. Taux : 11.250

Formule : lymphoc. 43 %

monon. 4 %

pol. neutr. 83 %

19 août 5 h. 1/2 (début de l'accès).

Globules rouges : 3.782.000

Leucocytes. Taux : 13.000

Formule : lymphoc. 47 %

monon. 4 %

pol. neutr. 79 %

La résistance globulaire augmentée pendant le 1^{er} accès, fléchit à la défervescence que marquent des épistaxis. Le taux des globules rouges augmenté au 1^{er} accès se montre amoindri au second. Polynucléose pendant les accès persistant après la défervescence.

OBSERVATION X

FRA., 4^e Zouaves. — Fièvre récurrente débutant le 15 octobre par de la fièvre et des vomissements. Le 20 octobre : Teinte brique de téguments, sans subictère proprement dit. Langue sèche, fuligineuse. Mal de tête, douleurs dans les membres, sueurs, insomnie. Deux accès hyperpyrétiques à défervescence très brusque, le second de 6 degrés. Est ensuite évacué sur Oran.

HÉMATOLOGIE

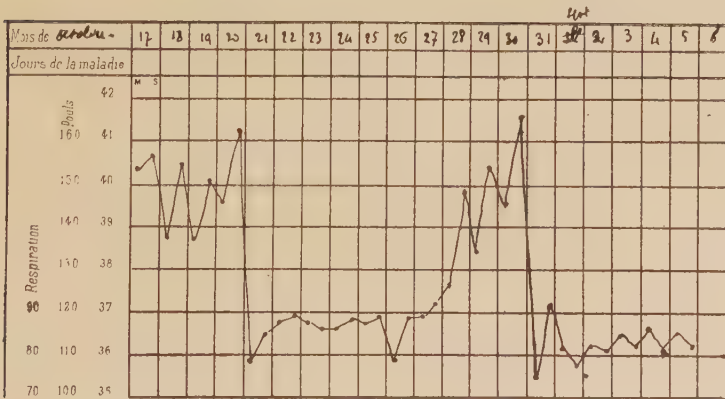
24 octobre (entre les 2 accès).

Globules rouges : 4.216.000

Leucocytes. Taux : 12.250

Formule : lymphoc. 6 °/o
pol. neutr. 94 °/o

Leucocytose marquée entre les 2 accès, polynucléose presque exclusive.



OBSERVATION XI

LE H., Marine militaire. — En observation pour paludisme. Fièvre récurrente ayant évolué en 3 accès atypiques, éphémères, peu élevés.

22 octobre (après le deuxième accès).

Spirilles absents.

Résistance globulaire. $H_1 = 0,53$

24 octobre (entre 2 accès).

Globules rouges. Taux : 4,495.000

Leucocytes. Taux : 17.750

Formule : lymphoc. 11 %

monon. 4 %

pol. neutr. 85 %

Entre deux accès, la leucocytose est abondante : il s'agit d'une polynucléose marquée. Résistance globulaire diminuée le lendemain d'un accès avorté.

OBSERVATION XII

BAJA., 4^e Zouaves. — Fièvre récurrente. Début le 21 juillet par de la fièvre et de la céphalée, vomissements fortement bilieux, rachialgie assez vive. Évolution en cinq accès atypiques, éphémères, peu élevés.

6 août (temp. 38° 2).

Spirilles rares.

Formule hémoleucocytaire : lymphoc. 16 %
monon. 1 %
pol. neutr. 83 %

30 août.

Spirilles rares.

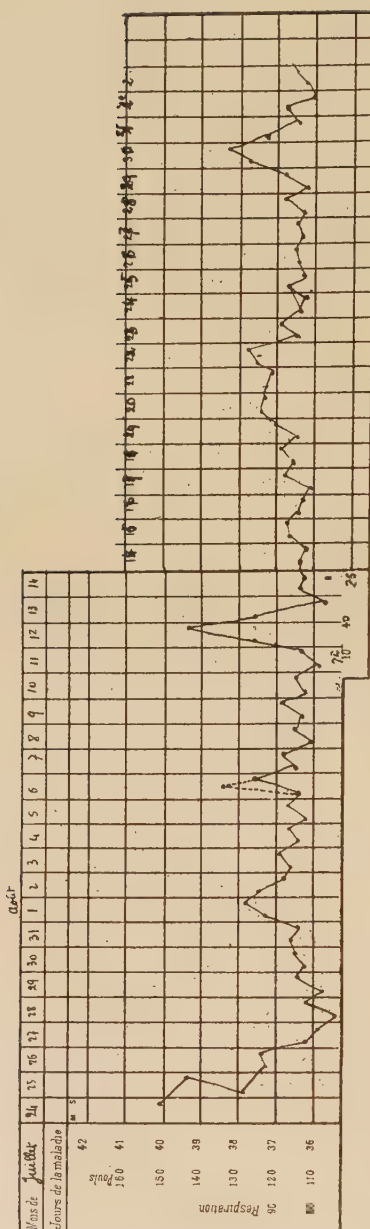
Globules rouges. R. G. $H_1 = 0,41$
 $H_3 = 0,32$

Leucocytes. Taux : 16.750

Formule : lymphoc. 11 %
monon. 3 %
pol. neutr. 86 %

Résistance globulaire augmentée. Polynucléose marquée.

Obs. XII



OBSERVATION XIII

BENDJEL., 2^e Tirailleurs. — Fièvre récurrente ayant évolué en 2 accès typiques de 4 et 3 jours, séparés par une apyrexie de 11 jours. En traitement pour syphilis secondaire.

26 août (en période d'accès).

Spirille : 1/20 champs.

Leucocytes. Formule : lymphoc. 4 %
monon. 2 %
pol. neutr. 94 %

Polynucléose presque exclusive.

OBSERVATION XIV

GAY., 3^e Spahis. — Fièvre récurrente. Présentait depuis le 15 juin des accès considérés comme paludéens, est évacué le 16 septembre sur Casablanca. A partir de cette date, reconnu atteint de fièvre récurrente. Cinq accès atypiques, certains discontinus. Fièvre typhoïde consécutive (le 11 octobre) authentifiée par séro-diagnostic positif au 1/100.

HÉMATOLOGIE

29 septembre (en accès).

Spirilles : 1/10 champs. Pas d'hématozoaires.

Résistance globulaire. $H_1 = 0,45$

12 octobre (temp. 40°).

Leucocytes : 15.000

15 octobre.

Leucocytes. Taux : 10,730

Formule : lymphoc. 6 %

monon. 1 %

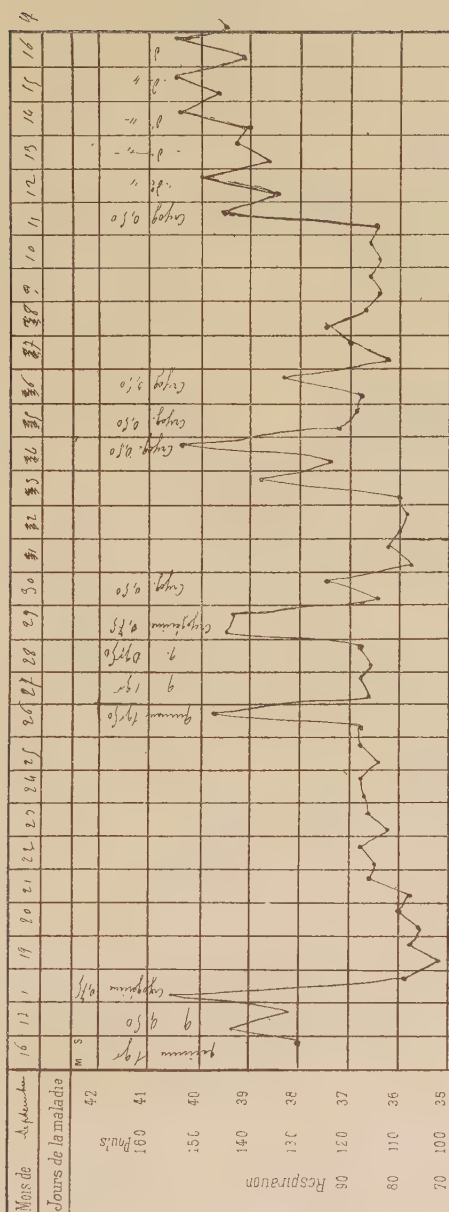
pol. neutr. 93 %

17 octobre. Séro-réaction négative à l'Eberth.

19 octobre. Séro-réaction positive à l'Eberth au 1/100.

Résistance globulaire normale. La leucocytose à polynucléaire décroît avec l'apparition de la fièvre typhoïde.

Obs. XIV.



OBSERVATION XV

MONTAG., caporal 20^e Section C. O. A. — Fièvre récurrente, débute brusquement par frissons, fièvre, céphalée. Douleurs articulaires. Évolution en 3 accès, les 2 derniers durant un jour.

HÉMATOLOGIE

4 août (pendant le 2^e accès).

Spirilles rares.

Globules rouges. Taux : 5.177.000

R. G. $H_1 = 0,42$

$H_3 = 0,30$

Leucocytes. Taux : 14.000

Formule : lymphoc. 2 %

monon. 1 %

pol. neutr. 97 %

Pouvoir hémolytique du sérum, recherché sur globules rouges humains normaux : nul.

5 août (après l'accès).

Globules rouges : 5.730.000

Leucocytes. Taux : 19.000

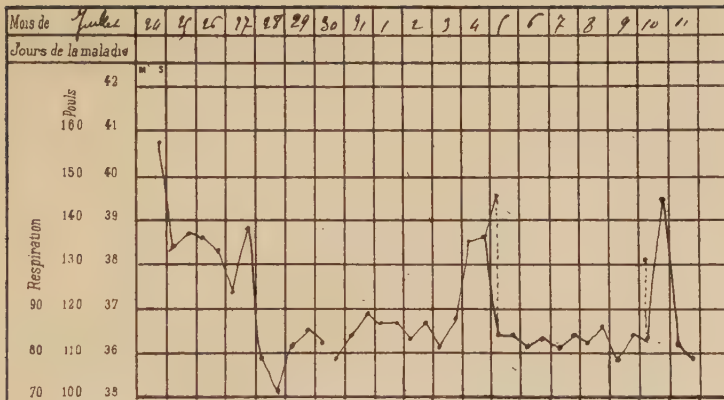
Formule : lymphoc. 7 %

monon. 1 %

pol. neutr. 92 %

Nombre des hématies augmenté pendant l'accès, et davantage encore le jour qui suit la défervescence. Résistance légèrement accrue. Leucocytose abondante avec polynucléose très marquée persistante après retour à l'apyrexie.

Obs. XV



OBSERVATION XVI

LEPEU., 20^e Section d'infirmiers. Fièvre récurrente caractérisée par 2 accès francs de 4 et 3 jours séparés par une apyrexie de 5 jours ; ultérieurement courbe atypique due à une adénite blennorrhagique.

HÉMATOLOGIE

4 août (en période fébrile).

Spirilles abondants : 1/4 champs.

Globules rouges. R. G. $H_1 = 0,39$

$H_2 = 0,30$

Leucocytes. Taux : 14.500

Formule : monon. 2 %

pol. neutr. 98 %

Résistance globulaire augmentée. Leucocytose marquée à polynucéaires neutrophiles presque exclusifs.

OBSERVATION XVII

CHATEN., 20^e Section d'infirmiers. — Fièvre récurrente s'annonçant le 5 juillet par des frissons, des maux de tête et de la fièvre, et prise d'abord pour de la courbature fébrile. Langue saburrale; deux vomissements bilieux. Albuminurie abondante, pas de cylindre. Un seul accès observé (du 5 au 9 juillet) à température oscillant entre 38°5 et 40°. Le malade est évacué sur l'hôpital d'Oran le 17 juillet.

HÉMATOLOGIE

8 juillet.

Spirilles abondants : 1 par champs.

Leucocytes. Formule : lymphoc. 12 %
monon. 5 %
pol. neutr. 83 %

9 juillet (*dernier jour de l'accès*).

Spirilles : 1/3 champs.

Leucocytes. Formule : lymphoc. 10 %
monon. 5 %
pol. neutr. 85 %

10 juillet.

Globules rouges. Taux : 4.222.000
R. G. $H_1 = 0,42$

Leucocytes. Formule : lymphoc. 11 %
monon. 3 %
pol. neutr. 86 %

Nombre des hématies normal, résistance légèrement augmentée : polynucléose marquée au moment de l'accès.

OBSERVATION XVIII

SEN., 2^e Tirailleurs. — Entre à l'hôpital le 5 juin pour courbature fébrile. L'affection a débuté le 3 par de la fièvre et de la céphalée. A l'entrée : fièvre, céphalée, cardialgie, subictère. Langue rôtie, fuliginosités gingivales. Constipation. Délire violent, diurne et nocturne (le 8 au matin le malade est retrouvé couché entre le sommier et le matelas). Le foie et la rate ne dépassent pas les fausses côtes, mais bombent dans le thorax. Rien au poumon ni au cœur. Pouls 120-130. Urines albumineuses, riches en pigments biliaires. Mort le 9 juin à 3 h. du matin.

HÉMATOLOGIE

Spirilles : 60 à 80 par champs.

Globules blancs.

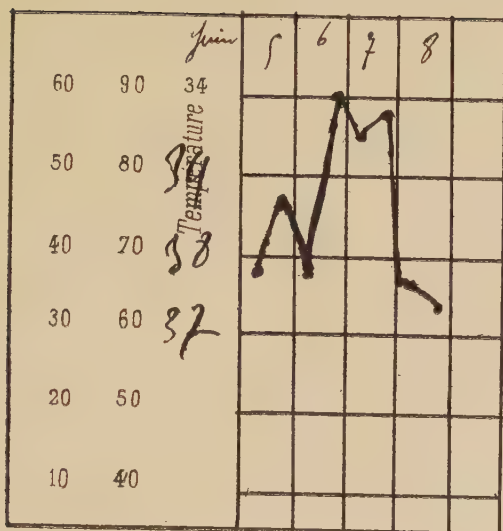
Formule : monon. 8 %

pol. neutr. 92 %

A l'autopsie. Poumons légèrement congestionnés. Cœur normal à myocarde et orifices sains. Tube digestif normal. Foie brunâtre volumineux et dense $P = 2.570$ gr. Rate ferme, volumineuse, coupe congestionnée $P = 520$ gr. Reins rougeâtres augmentés de dimension, à substance corticale épaisse et grisâtre rappelant l'aspect du gros rein blanc. Poids 260 et 220 gr. Capsules normales saines. Vessie moyennement distendue par de l'urine limpide, haute en couleur, renfermant pigments biliaires et albumine. A l'ouverture de la cavité crânienne, méninges saines sans adhérences. Encéphale d'apparence normale.

En résumé ce qui domine c'est l'augmentation de volume et de densité des principaux viscères, en particulier du foie, de la rate et du rein. Le mécanisme de la mort semble avoir été une insuffisance hépato-rénale.

Obs. VIII.



CONCLUSIONS

De l'étude de documents hématologiques recueillis dans 18 cas de fièvre récurrente au corps de débarquement de Casablanca, nous nous croyons en droit de tirer les conclusions suivantes :

I. En ce qui concerne les globules blancs, leur nombre est manifestement augmenté pendant les accès : il s'élève alors à 12 ou 16.000 et atteint même parfois 28 et 30.000 par millimètre cube. La leucocytose persiste, bien qu'en général amoindrie, dans l'intervalle des poussées fébriles, permettant d'en prévoir le retour. Ce sont les polynucléaires qui font les frais de cette exagération du taux des leucocytes circulants, au point d'être, dans certains cas, les formes uniquement constatées ; mais, le plus souvent, ils atteignent un pourcentage de 85 à 95 $\%$, le reste des globules comprenant des lymphocytes, des mononucléaires et de très rares éosinophiles. Cette polynucléose mérite d'autant plus d'être notée qu'elle constitue un fait d'exception dans les réactions sanguines que provoquent les protozooses.

II. Les globules rouges, du moins au début de la maladie, ne semblent pas diminués de nombre ; bien au contraire, leur numération les montre dépassant le chiffre normal ; mais il s'agit là, certainement, d'une augmentation apparente due à la concentration du sang que réalisent, en fin d'accès, les très abondantes sueurs critiques. Plus tard, quand l'affection a déjà évo-

lué depuis un mois et plus, le taux des hématies semble un peu fléchir, comme la nutrition générale elle-même.

La résistance des globules rouges à l'hémolyse, mesurée par le procédé du Professeur H. Vincent, fournit des chiffres habituellement un peu supérieurs, parfois égaux, exceptionnellement inférieurs à la normale. La fragilité accrue des hématies, quand elle s'est montrée, s'expliquerait peut-être par l'administration inopportune de quinine ou d'autre médicament déglobulinisant; elle a coïncidé parfois avec des épistaxis. Dans le seul cas dont l'évolution fut marquée, au 3^e accès, par l'apparition d'un ictère, la résistance globulaire se montra légèrement augmentée: $H_1 = 0,43$. Ce fait permet d'éliminer l'hypothèse d'un ictère par hémolyse.

*
* *

Ces caractères hématologiques de la fièvre récurrente gagnent en intérêt à être confrontés avec ceux que fournit l'étude du sang dans le paludisme. Il s'agit, en effet, dans ces deux affections, de protozooses présentant plus d'une analogie, puisqu'elles évoluent par poussées fébriles, souvent moins différenciées que ne le prétendent les traités classiques, s'objectivent par une symptomatologie où domine, dans l'un et l'autre cas, l'hypertrophie de la rate et du foie, et se compliquent assez souvent d'un même accident, l'ictère. Mais ces analogies purement cliniques ne se retrouvent plus à l'examen du sang. Aussi est-ce l'étude hématologique qui tranche le diagnostic, non seulement

parce que, d'ordinaire, elle permet la constatation directe du parasite spécifique, mais encore parce que, au cas où cet agent trop rare échappe à l'investigation, elle révèle du moins la formule leucocytaire, mononucléose ou polynucléose, propre à chacune des deux infections. Et c'est pour le plus grand profit d'une thérapeutique appropriée, puisque si la quinine est le parasiticide spécifique de l'hématozoaire, l'arsénobenzol semble bien celui du spirille.

D'un intérêt pratique peut-être moindre, l'opposition se poursuit encore dans la comparaison des résultats fournis par l'étude des hématies : globules fragiles et diminués de nombre dans la malaria, globules au contraire apparemment plus abondants et de résistance normale ou accrue dans la spirillose, tel est le contraste qu'on relève. Il s'explique évidemment par le siège même du parasite, intraglobulaire dans un cas, plasmatique dans l'autre, et rend compte de la différence du mécanisme pathogénique dont relève la complication ictérique commune aux deux infections.

Le Président de la thèse,

J. COURMONT.

VU :

Le doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 5 Décembre 1911,

Le Recteur Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

ARDIN-DELTEIL, L. NÈGRE et M. RAYNAUD. Deux cas de typhus récurrent traités et guéris par l'arsénobenzol. *C. R. Soc. biologie*, t. LXX, 24 juin 1911, p. 1035.

BALFOUR. The Spirochæte of egyptian relapsing fever. It is a specific entity. *Journ. of the Roy. Army med. corps*, oct. 1910, p. 454.

BERTARELLI. Ueber die Färbung und die Gegenwart der Spirochæte Obermeyers in den Organschnitten der an Rückfallfieber verstorbenen Individuen. *Centralbl. f. Bakter.*, t. XLI, juin 1906, p. 492.

BLAIZOT et GOBERT. Fièvre récurrente en Tunisie. *Soc. de Pathol. exot.*, 8 nov. 1911.

BLANCHARD. Une spirochétose humaine en Colombie. *Bull. Acad. med.*, 30 avril 1907, p. 511.

BOHUE. Ein Fall von Febris recurrens americana. *Arch. f. Sch. u. Trop. hyg.*, t. XII, juin 1908, p. 243.

BONAIN. Fièvre récurrente. Leçon faite par Metchnikoff à l'Institut Pasteur. *Archives de médecine navale*, avril 1893, p. 282.

BREEZE. Relapsing fever in Tangier, Morocco. *Journ. of Trop. med. a Hyg.*, t. XII, 1^{er} avril 1909, p. 98.

BREINL. On the morphology and life history of Spirochæta Duttoni. *Ann. of Trop. med. a. Paras.*, t. I, nov. 1907, p. 435.

BREINL. On the specific nature of the Spirochæte of the African tick fever. *Lancet*, juin 1906, et Liverpool, School of Trop. Med., juin 1906, p. 69.

BREINL et KINGHORN. Observations on the animal reactions of the Spirochæta of the African tick fever. *Lancet*, 10 mars 1906, p. 668.

BREINL et KINGHORN. An experimental study of the parasite of the african tick fever (Sp. Duttoni). Liverpool, School of trop. med., mém. XXI, 1906, pp. 1-52.

BREINL, KINGHORN et J.-L. TODD. Attempts to transmit spirochætes by the bites of cimex lectularius. *Centralbl. f. Bakter.*,

t. XLII, oct. 1906, p. 537. Liverpool, Sch. of trop. med., mém. XXI, p. 113.

BREINL et KINGHORN. *The passage of spirochæta Duttoni from mother to fœtus*. Lancet, 28 juil. 1906, p. 219.

BRÜMPT. Existence de la Fièvre des Tiques en Abyssinie. Biologie et rôle de l'ornithodoros moubata. *Bull. de Soc. path. exot.*, t. I, 8 juill. 1908, p. 432.

BRÜMPT. Transmission du Sp. Duttoni par l'ornithodoros Savignyi. Transmission de S. Duttoni et du S. gallinarum par l'ornithodoros moubata, non transmission de la f. recurr. amér. et algér. par ce même parasite. Passage du Sp. Duttoni dans le sang menstruel. *Bull. Soc. Path. exot.*, nov. 1908, p. 578.

BRÜMPT et FOLEY. Existence d'une Spirochetose des poules à Sp. gallinarum dans le Sud oranais. Transmission de cette maladie par Argas persicus. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXV, 18 juil. 1908, p. 132.

CARLISLE. Two cases of relapsing fever; with notes on the occurrence of this disease throughout the world at present day. *Journ. of inf. Dis.*, t. III, 18 mai 1906, p. 233.

CARTER. The presence of spirochæta Duttoni in the ova of ornithodoros moubata. *Ann. of Trop. med. a Parasit.*, t. I, fév. 1907, p. 157.

CUMMINS. Notes from Cordofan on two cases of Fever associated with Spirochætes in the Blood. *Journ. Roy. Army med. corps*, t. XIV, fév. 1910, p. 199.

DAELS. Beitrag zum Studium des Antagonismus zwischen karzinom, Spirillen und Trypanosomeninfektionen. *Arch. f. Hyg.*, t. LXII, 1910, p. 257.

DARLING. The relapsing fever of Panama. *Arch. of int. medic.*, août 1909, p. 150.

DOREAU. Fièvre spirillaire en Abyssinie. *Bull. Soc. path. exot.*, 14 oct. 1908, p. 48.

DUFOUGERÉ. *L'intoxication quinique et le paludisme*. Caducée, 1910, p. 277.

DUTTON et TODD. *A note on the morphology of Spirochæta Duttoni*. Lancet, 30 nov. 1907, p. 1523.

DUVAL et TODD. *A note on the cultivation of spirochæta Duttoni*. Lancet, 20 mars 1909, p. 834.

FANTHAM et PORTER. The modes of division of spirochæta recurrentis and S. Duttoni as observed in the living organisms. *Roy. Soc.*, 26 juill. 1909.

FRÄNKEL. Untersuchungen über das Spirillum Obermeieri. *Berl. Klin. Woch.*, 4 fév. 1907, p. 125.

FRÄNKEL. Beobachtungen an den Spirillen des Zeckensfiebers und des amerikanischen Rekurrens. *Hygien. Rundschau*, t. XVII, mars 1907, p. 263.

FRÄNKEL. Untersuchungen über die Spirillen des europäischen Recurrensfiebers. *Berlin. Klin. Woch.*, 3 juin 1907, p. 681.

FRÄNKEL. Unterschiede zwischen den einzelnen Formen des Zeckensfiebers. *Mediz. Klin.*, 4 août 1907, p. 928.

FRÄNKEL. Geisselfäden an den Spirillen des Rekurrens- und des Zeckenfiebers. *Centralbl. f. Bakter.*, I, Origin., t. XLVII, 27 août 1908, p. 471.

FÜLLEBORN et M. MAYER. Uebertragung der Spirochæte Obermeieri auf Mause. *Mediz. Klinik.*, 23 avril 1907, p. 487.

FÜLLEBORN et MAYER. Versuche, Trypanosomen und Spirochæten durch Stegomyia fasciata zu übertragen. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, t. XI, 1907, p. 535.

FÜLLEBORN et MARTIN MAYER. Ueber die Möglichkeit der Uebertragung pathogener Spirochæten durch verschiedenen Zeckenarten. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, t. XII, 1908, p. 31.

GAIDE. Rapport sur les épidémies de fièvre récurrente au Tonkin. *Ann. hyg. et médecine colon.*, t. XI, n° 1, 1908, p. 123.

GLAUBERMANN. Klinische Beobachtungen über die Einwirkung des Atoxyls auf den Verlauf des Rückfallfiebers. *Berlin, Klin. Woch.*, 9 sept. 1907, p. 1143.

GUIART. *Précis de Parasitologie*. J.-B. Baillière, Paris, p. 186.

GROTHUSEN. Spirochæten-Fieber bei Eingeborenen-Kindern Ostafrikas. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, t. XI, 1907, p. 529.

HILL. Spirilla fever in South China. Short notes of a case. *Journ. of Trop. Med.*, t. VIII, 1^{er} avril 1905, p. 97.

HÖFFER. Einige Beobachtungen an Spirochæte recurrentis Obermeieri. *Centralbl. f. Bakter.*, I, Origin., 1909, p. 348.

HÖLDMOSER. Die Serodiagnose beim Rückfallstypus. *Zeit. f. Heilk.*, t. XXVI, nov. 1905, p. 506.

INTOSH (J.-M. Mac). On the influence of the new Ehrlich preparation Dioxydiamidoarsenobenzol on recurrent fever in rats. *Lancet*, t. CLXXIX, 3 sept. 1910, p. 713.

IVERSEN. Ueber die Wirkung des neuen Arsenpräparates (606) Ehrlich bei Rekurrens. *Münch. Medig. Woch.*, 1910, n° 15.

KARWACKI et SJOKALSKI. Cultures des spirochètes d'Obermeier

dans l'organisme de la sangsue. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXVIII, p. 228, 5 fév. 1910.

— Mode de division des spirochètes d'Obermeier dans la sangsue. *Ibid.*, 19 fév. 1910, p. 286.

— Distribution des spirochètes dans l'organisme de la sangsue. *Ibid.*, p. 449, 12 mars 1910.

KLOTZNITZKY. Ueber die Vermehrung der Rückfallspirochäten im Körper der Wanzen. *Centralbl. f. Bakter.*, I, Origin., t. XLV, 24 oct. 1907, p. 126.

Koch. Vorläufige Mitteilungen über die Ergebnisse einer Forschungsreise nach ostafrika. *Deutsche mediz. Woch.*, 23 nov. 1905, pp. 1865-1869.

Koch. Ueber afrikanischen Recurrens. *Berlin. Klin. Woch.*, 12 fév. 1906, pp. 185-194.

KORSCHUN et LEIBFREID. De la fixation du complément dans la fièvre récurrente. *Journ. de médec. de Kharkoff*, t. VIII, 1909, p. 360.

KOLLE et SCHATILOFF. Untersuchungen über Komplementbindung bei Rekurrens-Krankungen des Menschen und experimenteller Recurrens. Spirochätose der Mäuse und Ratten. *Deutsche mediz. Woch.*, 2 juill. 1908, p. 1176.

LEISHMAN. Preliminary note on experiments in connection with the transmission of tick fever. *Journ. R. Army med. corp.*, fév. 1909, p. 123.

LEISHMAN. Observation on the mechanism of infection in tick fever and on the hereditary transmission of *Spirochæta Duttoni* in the tick. *Trans. of the Soc. of the Trop. Med. a Hyg.*, t. III, 3 janv. 1910, p. 77.

LEVADITI. Culture de spirille de la fièvre récurrente africaine de l'homme. *C. R. Acad. Sciences*, t. CXLII, mai 1906, p. 1099.

LEVADITI et STANESCO. Immunisation des spirilles par action des anticorps in vitro. *Société de Pathol. exotique*, 1910, p. 353.

LEVADITI et MANOUÉLIAN. Recherches sur la spirillose provoquée par le spirille de la tick fever. *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1906, p. 566.

LEVADITI et ROSENBAUM. Action des substances hémolytiques sur les protozoaires, les spirochètes et les vibrions. *Bull. Soc. pathol. exot.*, t. I, f. 2; *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXII, mai 1908, p. 323.

MACKIE. *A preliminary note on Bombay spirillar fever.* *Lancet*, 21 sept. 1907, p. 832.

MACKIE. The part played by *pediculus corporis* in the transmission of relapsing fever. *British med. journ.*, 14 déc. 1907, p. 1706.

MACKINNON. Observations of the division of Spirochaetes. *Parasitology*, 30 sept. 1909, p. 267.

MANTEUFEL. Weitere Untersuchungen über Rückfallfieber. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte*, t. XXIX, 1908, p. 337.

MANTEUFEL. Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie des europäischen Rückfallfiebers. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte*, t. XXIX, 1908, p. 355.

MARCHOUX. Instabilité de la virulence des spirilles et sa fixation par l'hôte invertébré. *C. R. Soc. Biologie*, t. LXII, 12 oct. 1907.

MATHIS. Recherches expérimentales sur la fièvre récurrente du Tonkin. *C. R. Soc. de Biol.*, 26 mai 1908, t. LXIV, p. 733.

MATHIS et LÉGER. Sur le spirochète de la fièvre récurrente du Tonkin. *Bull. Soc. méd. chirurg. de l'Indo-Chine*, 1910, p. 49.

MATHIS et LÉGER. Sensibilité de la souris blanche au spir. de la fièvre récurrente du Tonkin. *Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 1910-2, p. 76.

MATHIS et LÉGER. Immunité conférée au macaque par le spirochète de la fièvre récurrente du Tonkin. *Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 1910, n° 7, p. 422.

MAYER (Martin). Beiträge zur Morphologie der Spirochaeten, nebst-Auhang über Plasmakugeln. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, t. XII, 1908, Beiheft I, mars 1908.

MOELLERS. Experimentelle Studien über die Uebertragung des Rückfallfiebers durch Zecken. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. LVIII, 1908, p. 277.

NATTAU-LARRIER. Pénétration du spirille de la fièvre récurrente à travers les téguments et les muqueuses intactes. *Bull. Soc. Path. exot.*, 12 mai 1909, p. 239.

NORRIS. A Case of spirochaetal infection in man. *Proceed. of the N. Y. pathol. Society*, t. V, f. 4, 8, 1905.

NORRIS, PAPPENHEIMER et FLOURNOY. Communications sur une infection à spirochètes des rats blancs et observations sur la multiplication des spirochètes en milieu liquide. *New Medical Building. Univ. Michigan*, 28 et 29 déc. 1905.

NORRIS, PAPPENHEIMER et FLOURNOY. Study of a Spirochæte obtained from a case of relapsing fever in man, with notes on morphology animal reactions and attempts at cultivation. *Journ. of inf. Dis.*, t. III, 18 mai 1906, p. 265.

NOVY. The cultivation of Spirillum Obermeieri. *Journ. amer. med. assoc.*, t. XLVII, déc. 1906, p. 2152.

NOVY et KNAPP. Studies on spirillum Obermeieri and related organisms. *Journ. of inf. Dis.*, t. III, 18 mai 1906, p. 291.

NUTTAL. Note on behaviour of Spirochæte in Acanthia lectularia. *Parasitology*, t. I, juin 1908, p. 143.

PATRIKMANSON. *Maladies des pays chauds*. Masson et C^{ie}, 1908, p. 181.

RABINOWITCH. Impfversuche mit spirillenhaltigen Blut. *Centralbl. f. Bakter.*, I, Origin., t. XLVI, 16 mai 1908, p. 581.

RIEUX. *Précis d'hématologie*. Paris, Doin, p. 809.

ROBLEDO. Fièvre récurrente de Colombie. *Bull. Soc. path. exot.*, 1909, p. 117.

RODHAIN-PONS et VAN DEN BRANDEN. Essais de traitement de la fièvre récurrente d'Afrique par l'arsénobenzol. Réaction méningée de la Tick fever chez l'homme. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXV, juill. 1911, p. 539.

ROSS (Ph.). Tick fever. *Journ. of Trop. Medic.*, t. IX, n° 5, 1^{er} mars 1906, p. 65.

ROSS et MILNE. Tick fever. *British medic. Journ.*, 26 nov. 1904, p. 1453.

SACQUÉPÉE. Ictères hémolytiques d'origine paludéenne. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1908-2, p. 361.

SCHELLAK. Morphologische Beiträge zur Kenntnis der europäischen, amerikanischen und afrikanischen Recurrensspirochäten. *Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte*, 1907, p. 364.

SCHELLACK. Versuche zur Übertragung von Spirochæta gallinarum und spirochæta Obermeieri. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte*, t. XXX, 2 avril 1909, p. 351.

SCHERESCHESWSKY. Vaccinations-versuche bei Typhus recurrens. *Deutsche med. Wochensch.*, 30 juin 1910, p. 217.

SCHILLING. Rückfallfieber. *Handb. der Tropenkrankheiten*, t. III, 1906, p. 668.

SCHUBERG et MANTEUFEL. Ueber erworbene Immunität gegen Rekurrens bei Ornithodoros moubata. *Zeitschr. f. Imm.forsch. u. exp. Ther.*, t. IV, 21 janv. 1910, p. 512.

SERGENT et FOLEY. Recherches sur la fièvre récurrente et son

mode de transmission dans une épidémie algérienne. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIV, mai 1910, p. 337.

SERGEANT et FOLEY. Fièvre récurrente du Sud Oranais et pediculus vestimenti. *Bulletin de la Soc. de pathol. exotique*, 11 mars 1908, p. 174.

SERGEANT et GILLOT. Traitement de la spirillose nord africaine par l'arsenobenzol. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXX, 24 juin 1911, p. 1039.

STEPHENS. A note on the structure of Spirochæte Duttoni. *Lancet*, 18 août 1906, p. 438.

STRONG. Relations of the Indian form of relapsing fever to African tick fev. *Philipp. Journal of Medic. Science*, t. IV, juin 1909, p. 187.

STRONG. The diagnosis of african tick fever from the examination of the blood. *Philippine. Journ. of Sc.*, t. II, juill. 1908.

TEDESCHI. Experimenteller Beitrag zur Erforschung der Spirochæte des afrikanischen Recurrensfiebers. *Centrabl. f. Bakter.*, I, Origin., t. LIV, 2 mars 1910, p. 19.

TOURNADE. Rôle protecteur de la rate contre l'infection expérimentale de mus decumanus par le spirille de Dutton. *C. R. Soc. Biol.*, LXXI, 29 juill. 1911, p. 267.

TRAUTMANN. Étude expérimentale sur l'association du spirille de la Tick fever et de divers Trypanosomes. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXI, 25 oct. 1907, p. 808.

UHLENHUTH et HÆNDEL. Vergleichende Untersuchungen über die Spirochæten der in Afrika, Amerika und Europa vorkommenden Rekurrenserkrankungen. *Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte*, t. XXVI, février 1907, pp. 1-10.

VAN LOGHEM. Some notes on the morphology of Spirochæta Duttoni in the organs of rats. *Ann. of Trop. med. e Parasit.*, t. I, février 1908, p. 523.

VASSAL. Action des couleurs de benzidine sur le spirille de la Tick fever. *C. R. Soc. Biologie*, t. LXII, 9 mars 1907, p. 414.

VINCENT et DOPTEY. De la résistance globulaire dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Soc. de Biologie*, fév. 1906, p. 349.

VINCENT et DOPTEY. *Nouvelles recherches sur la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique*, fév. 1906.

WASILEWSKI. Sur les propriétés agglutinatives du sérum des malades atteints de fièvre récurrente. *Gazeta lekarska*, t. XXX, n° 11, 1910.

WELLMAN. Case of relapsing fever, with. remarks on its

occurrence in the tropics and its relation to « tick fever ». *Journ. of Trop. Med.*, t. VIII, 1^{er} avril 1905, p. 97.

WELLMANN. On ornithodoros moubata, Murray: a disease bearing african tick. *American Soc. of Trop. Med.*, 1906, p. 16.

WELLMANN. Human trypanosomiasis and spirochaetosis in Portuguese south-west Africa with suggestions for preventing their spread in the colony. *Journ. of Hyg.*, t. VI; août 1906, p. 237.

WERNER. Zur Epidemiologie des Afrikanischens Recurrens. *Arch. f. Schiff. und Trop. Hyg.*, t. X, 1906, p. 776.

WILLIAMS. Attempts to cultivate *Spirochæte Duttoni*. Liverpool, Sch. of trop. méd., mém. XXI, 1906, p. 101.

YAKIMOFF. Contribution à la chimiothérapie de la tick fever avec « 606 » et la couleur de benzidine. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIV, 25 oct. 1910, p. 826.

YERSIN. Notes sur un cas de fièvre récurrente observé en Indo-Chine. *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, 16 juin 1906, p. 1037.

ZETTNOW. Geisseln bei Hühner- und Recurrens-Spirochæten. *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 8 mars 1905, p. 376.

ZETTNOW. Färbung und Teilung, bei Spirochæten. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. LII, avril 1906, p. 485.

